



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: Dra. Beatriz Auxiliadora Rezende Machado

PROCESSO Nº.: 50065245820198130313

SECRETARIA: Vara de Fazenda Pública

COMARCA: Ipatinga

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: AMSG

IDADE: 47anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamentos: alentuzumabe (Lemtrada) 10mg/ml

DOENÇA(S) INFORMADA(S): G35

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento para esclerose múltipla

REGISTRO DO PROFISSIONAL PRESCRITOR: CRM -75556

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2019.0001321

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Se há indicação de uso imprescindível do alentuzumabe (Lemtrada) 10mg/ml, por paciente portador de esclerose múltipla (CID G35), que já fez uso sem sucesso dos remédios interferon beta 1ª (avonex), acetato de glatiramer (copaxone), fingolimode e natalizumabe. Dúvida sobre potencial de ganho no tratamento, se sua eficácia for compatível com a de outros fármacos já ministrados.

Descrição do histórico: "O quadro se iniciou em 2007, com paraparesia e ataxia, com melhora parcial, sem tratamento específico. Em 2009, a requerente apresentou quadro de paraparesia e incontinência urinária, sem tratamento específico. Em 2010, novo episódio de paraparesia, com pulsoterapia de 03 dias e melhora parcial. Em 2017, surto de tronco encefálico (trigeminal) com melhora, sem tratamento específico. (...) Em consulta realizada recentemente, no



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

presente ano, a requerente apresentava EDSS 6.0, com as seguintes sequelas: tetraparesia de predomínio crural, hipopalestesia, unge-incontinência urinária, constipação intestinal crônica, e deambula com apoio unilateral."

III- CONSIDERAÇÕES:

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que a substância branca do sistema nervoso central (SNC), causando desmielinização e inflamação. Afeta usualmente **adultos na faixa de 18-55 anos de idade**, mas casos fora destes limites têm ocorrido. **Sua prevalência, no Brasil, é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000/ habitantes doença.** Na esclerose múltipla, células de defesa (linfócitos autorreativos) que circulam pelo sangue invadem o sistema nervoso central e atacam a bainha de mielina, estrutura responsável pela transmissão de impulsos nervosos. Existem **quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EMSP)**, sendo a mais comum a EM-RR (85% dos casos). A forma EM-SP é uma evolução natural da forma EM-RR em 50% dos casos não tratados após 10 anos do diagnóstico. As formas EM-PP e EM-PP com surto perfazem 10%-15% de todos os casos. A EM RR caracteriza por surtos (ataques intensos à mielina, provocando surgimento brusco dos sintomas) seguidos de possível estabilização. A EM PP não tem surtos, mas a piora é progressiva e, normalmente, o paciente não sabe definir com clareza o momento de início dos sintomas.

O quadro clínico se manifesta com grande variedade de sintomas motores, sensitivos e cognitivos, perda de força muscular e cegueira temporária. Na maior parte das vezes, podem ocorrer em surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

corticosteroides (pulsoterapia). Os sintomas mais comuns são neurite óptica, parestesia ou paresia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfínterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. Recomenda-se atentar para os sintomas cognitivos como manifestação de surto da doença, que atualmente vem ganhando relevância neste sentido.

O diagnóstico é baseado nos Critérios de McDonald revisados, adotados pela comunidade científica mundial para o diagnóstico de EM. Seu diagnóstico diferencial é bastante amplo e complexo, porém com o apoio da ressonância magnética (RM), o diagnóstico precoce pode ser estabelecido. Achados à RM de encéfalo de lesões características de desmielinização associados a exames negativos de anti-HIV e VDRL e dosagem sérica de vitamina B12 normal favorecem o diagnóstico. O exame do líquido será exigido apenas no sentido de afastar outras doenças como suspeita de neuroinfecções, assim como o Potencial Evocado Visual deverá ser realizada na dúvida quanto ao envolvimento do nervo óptico pela doença. **A partir do diagnóstico deve-se estadiar a doença, ou seja, estabelecer seu estágio ou nível de acometimento por meio da Escala Expandida do Estado de Incapacidade** (Expanded Disability Status Scale - **EDSS**, que permite a avaliação da progressão e do tratamento da doença.

Critérios de McDonald revisados e adaptados

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de
2 ou mais lesões

DADOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE EM

Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de
EM à RM



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

- B) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff, presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: (a) pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; (b) pelo menos 3 lesões periventriculares; (c) pelo menos 1 lesão justacortical; (d) pelo menos 1 lesão infratentorial); OU RM com 2 lesões típicas e do líquido e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquido; OU Aguardar novo surto
- C) 1 surto mais evidência clínica de 2 lesões Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto
- D) 1 surto mais evidência clínica de 1 lesão Disseminação no espaço, demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido E Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto

O prognóstico de uma pessoa com EM depende do subtipo da doença, de características individuais como o sexo, idade e sintomas iniciais, e do grau de incapacidade que afeta essa pessoa. A doença progride e regride ao longo de várias décadas, correspondendo a **uma expectativa média de vida de 30 anos a partir do seu aparecimento**. O tratamento da EM mudou nos últimos 20 anos, com o uso da RM e o advento das drogas modificadoras de doenças anunciando um período de rápido progresso na compreensão e manejo da EM, possibilitando o diagnóstico precoce e o início do tratamento no momento do primeiro ataque clínico. **Como a maioria dos medicamentos modificadores da doença está associada a eventos adversos, os pacientes e os médicos precisam ponderar o benefício e a segurança das várias opções de tratamento precoce antes de tomar decisões informadas.** Em geral o



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

tratamento está formalmente indicado para as formas EM-RR e EM-SP, pois não há evidência de benefício para as demais. As drogas disponíveis no Sistema Único de Saúde SUS, no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da EM fornecidas nos Centros de Referência de EM e **incluem como primeira linha a glatirâmer, betainterferonas (1a ou 1b), teriflunomida.** A azatioprina é considerada uma **opção menos eficaz** e só deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa). Na **segunda linha de tratamento pode se utilizar a betainterferona, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou fingolimode.** Estas drogas podem ser usadas em associação ou substituição a droga usada como primeira linha nos casos de intolerância; reações adversas; falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento ou em casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima. Como opção de **terceira linha** nos casos de falha terapêutica após tratamento de segunda linha de tratamento, preconiza-se o uso **do fingolimode, caso não tenha sido utilizado em segunda linha.** O **Natalizumabe está indicado em falha de resposta da terapêutica de terceira linha ou contraindicação ao fingolimode.** Por ser imunomodulador ele **não pode ser usado em paciente com micose fungóide, tuberculose, herpes zooster; infecção oportunista, HIV, ou em uso de imunomodulador por pelo menos 45 dias ou azatioprina por 3 meses; leucopenia.** Devido ao aumento do risco de desenvolver LEMP, os benefícios e riscos do uso de natalizumabe devem ser considerados individualmente pelo médico especialista e paciente.

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança do alentuzumabe em pacientes com EMRR previamente expostos a outras DMD é baseada em um ensaio clínico randomizado de comparação direta com betainterferona, não incluindo comparação direta com outros medicamentos utilizados no SUS, em especial com natalizumabe. Comparado a



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

bentainterferona 1a SC, alentuzumabe demonstrou benefício em relação à frequência de surtos, progressão da incapacidade e sobrevida livre de doença, assim como maior frequência de infecções, alterações tireoidianas e alterações no sistema linfático e circulatório (incluindo púrpura trombocitopênica idiopática). Nos estudos de comparação indireta com meta-análise em rede, os resultados apontam superioridade do alentuzumabe em relação à progressão da incapacidade em 24 meses e descontinuação por eventos adversos, sem diferença de efeitos nos desfechos de recidivas e taxa anualizada de surtos. No entanto, em relação à melhoria da incapacidade, **há resultados controversos indicando probabilidade de natalizumabe ser superior**. Avaliação econômica apresentada pelo demandante, comparando alentuzumabe com natalizumabe indicam RCU de R\$ 4,38 mil/QALY a R\$ 35,57 mil por QALY ganho. Tais valores refletem a variação da taxa de descontinuação do tratamento com natalizumabe. O impacto orçamentário incremental calculado foi de aproximadamente 80,2 milhões de reais em 5 anos. Entretanto, as estimativas de população apresentam elevado nível de incertezas. Por fim, apesar de alentuzumabe apresentar elevada eficácia e segurança aceitável frente aos inúmeros tratamentos disponíveis, **há incerteza quanto à sua superioridade em relação ao natalizumabe, considerando a baixa qualidade da evidência para o desfecho de progressão da incapacidade e aparecimento de resultados controversos nos estudos observacionais**. Soma-se 46 também, nova opção terapêutica no horizonte tecnológico, com registro recém aprovado na ANVISA indicado para tratamento da EMRR e EMPP. Portanto, a negociação de preços na tentativa de equiparar aos custos do tratamento com natalizumabe é altamente aconselhável.

A CONITEC em sua 70ª reunião ordinária, no dia 29 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação no SUS do alentuzumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica a duas ou



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

mais terapias. Considerou-se que ainda há incertezas quanto: à superioridade do alentuzumabe frente ao natalizumabe; à eficácia sustentada do alentuzumabe em longo prazo, uma vez que não há estudos com período de acompanhamento superior a seis anos, sendo desconhecida a necessidade de retratamento ou real economicidade em logo prazo; as fragilidades do cálculo de impacto orçamentário e; a necessidade de garantir a sustentabilidade do SUS. Desse modo, os membros do plenário entendem que não justifica o custo de tratamento do alentuzumabe ser superior ao natalizumab.

Como a maioria dos medicamentos modificadores da doença está associada a eventos adversos, os pacientes e os médicos precisam ponderar o benefício e a segurança do mesmos antes de tomar decisões quanto ao uso desta droga. No caso específico seu uso, seria considerado terapia de exclusão, sem certeza de benefícios comparado aos tratamentos já existentes.

IV – CONCLUSÕES

- **Os estudos atuais demonstram incertezas quanto à superioridade do alentuzumabe frente ao natalizumabe**
- **Incetezas quanto à eficácia sustentada do alentuzumabe em longo prazo, uma vez que não há estudos com período de acompanhamento superior a seis anos, sendo desconhecida a necessidade de retratamento**
- **O natalizumabe está disponível no SUS**

V – REFERÊNCIAS:

1) Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon M, Chin P, Wolinsky JS. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. **N Engl J Med.** 2017; 376:209-20. DOI: 10.1056/NEJMao1606468. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606468>.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

- 2) Ministério da Saude Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Portaria Conjunta nº 10 de 02 de abril de de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília, abril de 2018. 27p. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/abril/09/PORTARIA-CONJUNTA-N-10-ESCLEROSE-MULTIPLA.09.04.2018.pdf>.
- 3) European Medicines Agency. EMA/807544/2017 EMEA/H/C/004043 Resumo do EPAR destinado ao público Ocrevus ocrelizumab. Londres, 2018 3p. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/ocrevus-epar-summary-public_pt.pdf.
- 4) Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. **N Engl J Med.** 2017; 376(3):221-34. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28002679>.
- 5) Yang H, Duchesneau E, Foster R, Guerin A, Ma E, Thomas NP. Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. **J Med Econ.** 2017;20(10):1056-65. doi:10.1080/13696998.2017.1355310. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28703659>.
- 6) Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde. Síntese de evidências SE 24/2017. Ocrelizumabe para o tratamento da esclerose múltipla. Belo Horizonte, 2017. Disponível em: http://www.cates.org.br/content/_pdf/PUB_1502398988.pdf.

VI – DATA: 15/07/2019

NATJUS - TJMG